

DIFERENCIACIÓN SEXUAL: UN CASO DE ANOMALÍA OVOTESTICULAR.

SEXUAL DIFFERENTIATION: A CASE OF OVOTESTICULAR ANOMALY.

Manuel Rolo¹, Nancy Moreno², Cecilia Villegas², Yuselin Mora², Narviz Pulido², Sol Sánchez¹, Leidys Osorio¹.

ABSTRACT

Sexual differentiation anomalies constitute a broad group of pathologies, whose etiology is based on malformations in some of the stages of fetal development; an example of them is the ovotesticular anomaly, previously known as true hermaphroditism, which presents simultaneously testicular and ovarian tissue in the same individual, whose most common clinical characteristic is genital ambiguity. In this retrospective research, we describe the clinical, hormonal and ultrasound characteristics, and the histological, cytogenetic and molecular aspects that led to the definitive diagnosis, subsequent sex assignment and genetic counseling of a clinical case with an ovotesticular anomaly treated in the genetic counseling clinic of the Aragua Project Unit of the University of Carabobo, Venezuela. The case corresponds to a 5-month-old infant, referred for presenting ambiguous genitalia, right cryptorchidism and severe penoscrotal hypospadias, who was in observation from the first to the fourth year of life. The ultrasound results reported superficially located gonads at the level of the lips with absence of uterus and ovaries; congenital adrenal hyperplasia was ruled out. Cytogenetic analysis revealed 46XX karyotype, molecular study reported absence of the SRY gene and microsatellite markers of the Y chromosome; gonadal biopsy revealed ovotestis for both gonads. The definitive diagnosis was: ovotesticular anomaly with 46XX karyotype. Psychological evaluation showed female orientation, and surgery was performed to extract gonadal tissue and correct external genitalia. The diagnosis of ovotesticular anomaly requires multidisciplinary management for accurate genetic counseling.

KEYWORDS: sexual differentiation, ovotesticular disorder, true hermaphroditism.

RESUMEN

Las anomalías de diferenciación sexual constituyen un amplio grupo de patologías, cuya etiología está fundamentada en malformaciones en algunas de las etapas del desarrollo fetal; un ejemplo de ellas es la anomalía ovotesticular, antes conocida como hermafroditismo verdadero, que presenta en forma simultánea tejido testicular y ovárico en un mismo individuo, cuya característica clínica más común es la ambigüedad genital. En esta investigación, de tipo retrospectiva, se describen las características clínicas, hormonales, ecográficas, aspectos histológicos, citogenéticos y moleculares que condujeron al diagnóstico definitivo y posterior asignación de sexo y asesoramiento genético de un caso clínico con una anomalía ovotesticular atendido en la consulta de asesoramiento genético de la Unidad Proyecto Aragua de la Universidad de Carabobo, Venezuela. El caso corresponde a lactante de 5 meses de edad, referido por presentar genitales ambiguos, criptorquidia derecha e hipospadias periescrotal severa, en el cual se realizó seguimiento desde el primero al cuarto año de vida. Los resultados de ecografía reportaron gónadas de ubicación superficial a nivel de labios con ausencia de útero y ovarios; se descartó hiperplasia suprarrenal congénita. El análisis citogenético reveló cariotipo 46XX, el estudio molecular reportó ausencia del gen SRY y marcadores microsatélite del cromosoma Y; la biopsia gonadal reveló ovotestis para ambas gónadas. El diagnóstico definitivo fue: anomalía ovotesticular con cariotipo 46XX. La evaluación psicológica evidenció orientación femenina y se realizó cirugía para extracción del tejido gonadal y corrección de genitales externos. El diagnóstico de la anomalía ovotesticular requiere del manejo multidisciplinario, para un acertado asesoramiento genético.

PALABRAS CLAVE: diferenciación sexual, anomalía ovotesticular, hermafroditismo verdadero.

Recibido: 10 de agosto de 2024 Aceptado: 20 de septiembre de 2024

Manuel Rolo. **ORCID:** 0009-0000-7159-0245
Nancy Moreno. **ORCID:** 0000-0003-2533-2733
Cecilia Villegas. **ORCID:** 0000-0002-9066-1763
Yuselin Mora. **ORCID:** 0000-0002-3242-7186
Narviz Pulido. **ORCID:** 0000-0001-7887-6932
Sol Sánchez. **ORCID:** 0009-0002-1444-0253
Leidys Osorio. **ORCID:** 0009-0007-6965-8563

¹Unidad Proyecto Aragua (UPA). Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo-Sede Aragua. Maracay, Venezuela.² Instituto de Investigaciones Biomédicas "Dr. Francisco J. Triana-Alonso" (BIOMED). Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo-Sede Aragua. Maracay, Venezuela.

Correspondencia: leidysosorio52@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La diferenciación sexual normal en el humano es un proceso secuencial que inicia al momento de la fecundación con la unión de los gametos, lo que da lugar al sexo cromosómico (XX o XY). Este proceso continúa durante la vida fetal tras la participación de numerosos genes que activan una cascada de señalizaciones que conducen a la formación de gónadas masculinas (testículos) o femeninas (ovarios) a partir de una gónada indiferenciada o bipotencial, constituyendo lo que se conoce como *sexo gonadal*¹ el cual, una vez establecido, dirigirá el proceso de formación de las estructuras genitales tanto internas como externas (*Sexo genital*), debido principalmente a la estimulación hormonal¹⁻³. Durante este proceso están implicados múltiples genes, de modo que cualquier cambio en la funcionalidad de los mismos puede desencadenar alteraciones que condicionan al individuo a presentar anomalías en todos o en alguno de los tres niveles de la diferenciación, generando una discordancia entre sus genitales y el sexo genético o gonadal.

Estos trastornos en conjunto son conocidos como "Anomalías de la Diferenciación Sexual" (ADS) o Desórdenes del Desarrollo Sexual (DDS)², los cuales son catalogados como "enfermedades raras" debido a que poseen una baja incidencia: 1/4.500-5500 nacidos vivos⁴; sin embargo, cuando la causa de este desorden es la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), dicha anomalía es considerada como una urgencia médica, pudiendo causar la muerte si el diagnóstico y tratamiento no se hacen de forma temprana; además de producir un impacto social debido a los serios problemas psicológicos que esta situación puede ocasionar al afectado y a su familia⁵⁻⁶.

En esta investigación de carácter retrospectivo, se revisó la historia de un caso clínico correspondiente a un paciente con anomalía de la diferenciación sexual, quien fue atendido en la consulta de asesoramiento genético de la Unidad Proyecto Aragua (UPA) de la Universidad de Carabobo, en el estado Aragua-Venezuela. A partir de allí, se describen las características clínicas, aspectos histológicos, citogenéticos y moleculares que condujeron al diagnóstico definitivo y su posterior asignación de sexo.

Presentación del Caso

Se trata de lactante de 5 meses de edad, referido del Hospital Central de Maracay, estado Aragua por genitales ambiguos con presencia de criptorquidia derecha e hipospadias periescrotal severa. Es el I

producto de una madre con II gesta y un aborto, concebido cuando tenía 20 años de edad y el padre 38 años. Al examen físico se observó un peso de 8,0 Kg; 66 cm de talla (percentil 90%); 40,6 cm de CC; 42 cm de CT; 41,5 cm CA (percentil 50%), que presentó en el área genital un falo (aproximadamente de 2 cm) sin uretra y en la base una abertura parecida a una vagina con una bolsa escrotal en el lado izquierdo.

A los 5,5 meses el ecosonograma pélvico, reveló la presencia de testículos pequeños, criptorquidia derecha y áreas quísticas múltiples periféricas, en lo que impresiona correspondencia con la cabeza del epidídimo. Se descarta la presencia de útero y ovarios; sin embargo, se observaron imágenes que parecían corresponder a trayecto vaginal y se planteó el diagnóstico de imágenes sugerente de Testículo Feminizante. El estudio se repitió a los 6 meses de edad revelando imágenes compatibles con gónadas de ubicación superficial a nivel de labios y desaparición de las imágenes quísticas descritas en el estudio previo. No se identificaron útero ni ovarios.

Exámenes de laboratorio

Primer perfil hormonal (al año de edad): FSH: 1,4 mUI/ml; LH: 0,14 mUI/ml; Estradiol: 7,8 pg/ml; Testosterona basal: 5,6 ng/ml; DHEA-Sulfato: 10 ng/ml; 17 hidroxiprogestero: 0,5 ng/ml.

Análisis Citogenético: Se realizó cuantificación de la cromatina de Barr en 1000 células de mucosa oral y cariotipo en linfocitos de sangre periférica basado en el método convencional de bandeado G, caracterizado por un tratamiento inicial de las células con tripsina y su posterior coloración con Giemsa⁷. Los resultados reportaron una cromatina de Barr de 4,6% positivas, de morfología normal para sexo femenino y un cariotipo 46, XX. En este punto se realizó informe preliminar con información propia del caso descartando el diagnóstico presuntivo de Testículo Feminizante.

Análisis de Biología Molecular: Se investigaron cinco marcadores del cromosoma Y (DYS19; DYS390; DYS391; DYS392; DYS393) y el gen SRY, determinante de testículo (OMIN#480000) mediante ensayos de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) a partir de una muestra de sangre periférica⁸, los cuales revelaron la ausencia de todos ellos.

Segundo perfil hormonal: A los dos años de edad: FSH: 3,8 mUI/ml; LH: 0,27 mUI/ml; estradiol:

10 pg/ml; testosterona basal: 9,2 ng/ml; DHEA-Sulfato: 14,8 ng/ml; 17 hidroxiprogestero: 0,2 ng/ml.

Tercer perfil hormonal: Se repitieron los análisis a los tres años: FSH: 2,1 mUI/ml; LH: 0,10 mUI/ml; estradiol: 0,63 pg/ml; testosterona basal: 11 ng/ml; DHEA: 27,5 ng/dl; DHEA-Sulfato: 1,1 ug/dl; androstenediona: 12,0 ng/dl; 17 hidroxiprogestero: 0,75 ng/ml.

Análisis Histológico: Posteriormente a los 4 años de edad se realizó biopsia del tejido de gónada izquierda y derecha en el Hospital de Niños José Manuel de los Ríos en la ciudad de Caracas, (conocido como Hospital de Niños J.M. de los Ríos), para análisis citogenético en tejido gonadal. El estudio reveló la presencia de cariotipo 46, XX y el análisis histológico ovotestis para ambas gónadas, por lo cual se concluyó que se trataba de un hallazgo compatible con ADS Ovotesticular (OMIM #400045).

Evaluación Psicológica y diagnóstico definitivo: Se practicaron varias evaluaciones psicológicas en las cuales se estableció la identificación del paciente como niña, con actitudes de tipo femenino dentro de su desenvolvimiento en las relaciones interpersonales. Posteriormente se procedió a efectuar las correcciones quirúrgicas del caso en el Departamento de Cirugía Pediátrica del Hospital J. M. de Los Ríos; proceso que se realizó en dos fases: una primera cirugía para extracción del tejido gonadal y una segunda para corrección de genitales externos (clitoroplastia). Posterior a las cirugías fue reevaluada la paciente en la consulta por el geneticista de la UPA, quien refirió la presencia de genital femenino con aspecto casi normal.

El diagnóstico establecido para este caso en la Unidad Proyecto Aragua fue anomalía ovotesticular con cariotipo 46, XX. Es importante destacar que la primera evaluación en la consulta de Genética Clínica se realizó a los 5 meses de vida y concluyó con el diagnóstico definitivo y asesoramiento genético a los 4 años.

DISCUSIÓN

La ADS ovotesticular es un trastorno caracterizado por la presencia, tanto de tejido testicular como de tejido ovárico en un mismo individuo, el cual puede presentarse de forma separada, o más frecuentemente en una misma gónada denominada ovotestis². Su incidencia es baja, representando sólo 3% de los casos de diferenciación sexual anormal^{9,10}.

Las características clínicas del paciente fueron compatibles con el común de la ADS ovotesticular⁹⁻¹¹;

ambigüedad de los genitales externos, clitoromegalia, fusión completa o incompleta de los pliegues labioescrotales y una gónada palpable¹ sin malformaciones en los otros órganos, como también lo reporta Toscano y col¹²; estas características, a pesar de ser comunes en la ADS ovotesticular, no se limitan a esta entidad, pues son compartidas por muchas formas de anomalías que consecuentemente desarrollan un fenotipo similar entre sí, de allí la importancia que tiene el manejo multidisciplinario y los exámenes paraclínicos, los cuales son parte fundamental en la orientación del diagnóstico. En este caso, se pudo abordar desde muy temprana edad lo que favoreció un buen diagnóstico diferencial, descartándose en primera instancia la HSC, cuya forma clásica condiciona la aparición de grados variables de virilización de genitales externos en fetos femeninos¹³.

Con respecto a la morfología de los genitales internos, el paciente mostró ausencia de útero y ovarios en pelvis, e imágenes correspondientes al trayecto vaginal, pero con gónadas de ubicación superficial en "labios mayores"; dichos hallazgos, en primera instancia, orientaron al síndrome de Testículo Feminizante, una variedad de pseudohermafroditismo masculino con fenotipo femenino compatible con esas características¹⁴; no obstante, debido a que esta presentación también es común en la ADS ovotesticular, donde en tan solo 10% de los casos tiene lugar la formación completa del útero, con ausencia del mismo en aproximadamente 13% de los pacientes¹⁵, se hizo imprescindible realizar determinación del sexo genético y gonadal, lo que orientó al diagnóstico definitivo, y por ende a descartar la sospecha inicial de Testículo Feminizante, donde los individuos son genéticamente masculinos (XY)¹⁴, pues el sexo genético identificado en este paciente fue 46, XX.

La determinación del sexo genético (cromosómico) y gonadal marcan la pauta en cuanto a la conducta a seguir por el equipo médico¹⁶. En este sentido, en pacientes con cariotipo 46, XX, y genitales ambiguos, en el que se haya descartado la HSC, es indispensable indicar una biopsia de gónadas mediante la cual se confirme la sospecha del diagnóstico¹¹⁻¹⁶ esto es debido a la característica principal de los pacientes con ADS ovotesticular, presencia simultánea de tejido ovárico y testicular, que puede encontrarse en cualquiera de las siguientes combinaciones: un testículo en un lado y un ovario en el otro (de forma lateral o alterna), un testículo u ovario en un lado y un ovotestis en el otro (unilateral), y por último, dos ovotestis (bilateral)¹²; la gónada más común en estos pacientes es el ovotestis, presente en 40% de las ADS

ovotesticular¹⁴. Lo antes expuesto fue confirmado en este paciente, cuyo resultado tras biopsia y análisis histológico reveló ovotestis en ambas gónadas, que difirió de la presentación más común que corresponde a ovotestis y ovario¹².

La presentación de la ADS ovotesticular tiene una etiología diversa, así como lo es el fenotipo de los pacientes, pero en la mayoría de los casos obedece su causa a tres mecanismos fundamentales: La primera, tiene su explicación a nivel cromosómico, y corresponde a la presencia de dos líneas celulares en el individuo (mosaicismo 46,XX/46,XY) lo que permite la doble diferenciación de la gónada bipotencial; también es sabido que entre 58,2% al 70% de los individuos con ADS ovotesticular tienen un cariotipo 46,XX, en cuyos casos la causa puede atribuirse a la translocación del gen SRY a uno de sus cromosomas X, el producto de SRY actúa como el interruptor principal que regula la formación de testículos tras activar al gen SOX9, mecanismo que explica el 10% de las ADS ovotesticular con cariotipo 46,XX. En el presente caso, el cariotipo confirmado en el paciente, tanto en sangre periférica como en el tejido gonadal coincidió completamente con 46,XX no habiéndose encontrado presencia de SRY ni secuencias microsatélite del cromosoma Y, por lo que se asume que el mecanismo por el cual hubo el desarrollo de ovotestis en este individuo fue probablemente una mutación en otro gen¹⁷.

La emisión del diagnóstico definido de ADS ovotesticular en este paciente condujo al equipo de cirujanos a la remoción del tejido gonadal y posterior clitoroplastia para reconstrucción de genitales externos, los cuales fueron orientados al sexo femenino, en conformidad con el sexo genético, así como también del sexo psicológico del paciente, de quien se supo a partir de consulta psicológica que se identificaba como niña, con actitudes de tipo femenino dentro de su desenvolvimiento en las relaciones interpersonales.

La rareza con la que se presenta la ADS 46,XX ovotesticular hace que al mismo tiempo sea considerada

una urgencia médica, debido a las implicaciones que tiene en el paciente y en su entorno familiar y debe ser manejada con mucha cautela, entendiéndose que la rapidez con la cual se puede llegar a un diagnóstico definitivo dependerá en buena medida de las herramientas con las que cuente el equipo multidisciplinario tratante; es decir, experiencia médica profesional, exámenes paraclínicos, atención psicológica, entre otros, pero sobre todo de la disposición e interés del núcleo familiar¹⁸⁻²⁰.

CONCLUSIÓN

Este caso evidencia la importancia de la adecuada atención y seguimiento de las enfermedades raras, especialmente las ADS, cuyos pacientes requieren de la atención de un equipo multidisciplinario que, desde el momento de la impresión diagnóstica, garantice con urgencia la vida del paciente y el abordaje de cada especialidad en los tiempos más adecuados y se involucre al grupo familiar quienes viven, desde los aspectos biológicos de la definición del sexo hasta los sociales y psicológicos en la determinación del género y la calidad de vida que llevará el paciente en cada etapa de su vida posterior al diagnóstico.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTO

Nuestro agradecimiento a la familia del paciente por facilitar la realización de todos los procedimientos requeridos para el análisis de este caso.

Agradecemos a quien fue nuestro querido compañero José Antonio (Pepe) Martínez Rojas†, quien en vida dió inicio a la sub-línea de investigación sobre marcadores del cromosoma Y, trabajo que realizó con gran dedicación, eficiencia y siempre con alegría.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Audí Parera L, Azcona San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA, *et al.* Anomalías del desarrollo sexual. Desarrollo sexual diferente. ©Asociación Española de Pediatría. Protocolos actualizados al año 2019. Protoc diagn ter pediatr. 2019; 1:1-19.
- 2) Acién P, Acién M. Disorders of Sex Development: Classification, Review, and Impact on Fertility. *J. Clinical Med.* 2020; 9(11):3555. Doi: 10.3390/jcm9113555.
- 3) Rey R, Josso N, Racine C. Sexual differentiation. En: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, *et al.*, editors. *Endotext.*. 2020 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279001/>. Acceso 12 de abril 2024.
- 4) Lee P, Nordenström A, Houk C, Ahmed S, Auchus R, Baratz A, *et al.* Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care. *Horm Res Paediatr.* 2016; 85(3):158-180. doi: 10.1159/000442975.
- 5) Finkielstain GP, Vieites A, Bergadá I, Rey RA. Disorders of Sex Development of Adrenal Origin. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 20;12:770782. doi: 10.3389/fendo.2021.770782.
- 6) Stancampiano MR, Meroni SLC, Bucolo C, Russo G. 46,XX Differences of Sex Development outside congenital adrenal hyperplasia: pathogenesis, clinical aspects, puberty, sex hormone replacement therapy and fertility outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024; 15:1402579. doi: 10.3389/fendo.2024.1402579. eCollection 2024.
- 7) Seabright M. A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* 1971; 2:971-972.
- 8) Pulido N, Osorio L, Rolo M, Moreno N, Martínez J, *et al.* Alteraciones de la diferenciación sexual en pacientes de las regiones capital y centro occidental de Venezuela. *Comunidad y Salud.* 2015; 13(2):33-42.
- 9) Kershenovich Sefchovich R, Landa Juárez S, Tavera Hernández M, Gutiérrez Suárez R. Desorden de diferenciación sexual ovotesticular. *An Med.* 2018; 63(3):207-212.
- 10) Céspedes C, Chahin S, Coll M. Trastornos de la diferenciación sexual: enfoque práctico. *trastornos.* Consultado: 10 de julio 2024. CCAP. 2008; 7(2):45-51. Disponible en: https://issuu.com/precopscp/docs/45-51_trastornos. Consultado julio 2024.
- 11) Kilberg M, McLoughlin M, Pyle LC, Vogiatzi MG. Endocrine Management of Ovotesticular DSD, an Index Case and Review of the Literature. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2019; 17(2):110-116.
- 12) Toscano-Flores J, Padilla-Gutiérrez J, Becerra-Solano L, Díaz-Rodríguez M, Bañuelos-Robles O, Rivas-Solís, F. Hermafroditismo verdadero y secuencias del cromosoma Y. Implicaciones a propósito de dos casos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2008; 46(5):539-542.
- 13) Labarta Aizpún JL, de Arriba Muñoz A, Ferrer Lozano M. Hiperplasia suprarrenal congénita. *Protoc diagn ter pediatr* 2019; 1:141-156.
- 14) Melo K, Mendonça B, Billerbeck A, Costa E, Latronico A, Arnhold I. Síndrome de insensibilidad a los andrógenos: análisis clínico, hormonal e molecular de 33 casos. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49(1):87-97.
- 15) Villafañe VE, Blasco JA. Hermafroditismo verdadero. un caso 46XY/46XX. *Patología* 2011; 49(2):138-140.
- 16) Braun-Roth G. Biopsia gonadal en ambigüedad de genitales. *Acta Pediatr Mex* 2009; 30(6):327-330.
- 17) Syryn H, Van De Vijver K, Coolsc M. Ovotesticular Difference of Sex Development: Genetic Background, Histological Features, and Clinical Management. *Horm Res Paediatr* 2023; 96:-189. doi: 10.1159/000519323
- 18) Guerrero-Fernández J, Azcona ,San Julián C, Barreiro Conde J, Bermúdez de la Vega JA, Carcavilla Urquí A, Castaño González LA. Management guidelines for disorders/different sex development (DSD). *An Pediatr (Barc).* 2018; 89(5):315-319.
- 19) Acosta-Rodríguez AL; Víctor Mendoza-Rojas VC. Abordaje del recién nacido con alteraciones del desarrollo sexual. *Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud.* 2019; 51(4):333-341.
- 20) Van Zoest M, Bijker EM, Kortmann B M, Kempers M, Herwaarden AE, Van Der Velden J, Sex Assignment and Diagnostics in Infants with Ambiguous Genitalia - A Single-Center Retrospective Study. *Sex Dev.* 2019; 13(3):109-117. doi: 10.1159/000502074. Epub 2019 Aug 8.